

Status epilepticus. Kirjanduse ülevaade ja TÜ Kliinikumi neurointensiivravi osakonnas ravitud haigete ravitaktika analüüs

Svetlana Seeman – TÜ Kliinikumi anestesiooloogia ja intensiivravi kliinik

status epilepticus, krambivastane ravi, ajukoe hüpoksia, intensiivravi

Status epilepticus (SE) on eluohtlik haigusseisund, mis nõuab kiiret ja adekvaatset ravi, et ära hoida taaspöördumatu ajukahjustuse teke. Artiklis on esitatud SE tänapäevase ravi põhimõtted ja analüüsitud neurointensiivravi osakonnas aastatel 1997–2004 ravitud 122 SE-haige ravitaktikat. Retrospektiivsest analüüsist ilmneb, et prehospitalises etapis on SE-haigeid käsitletud adekvaatselt nii krambilravi kui ka organismi elutähtsate funktsioonide tagamise aspektist.

Epileptilist staatust iseloomustavad pidevad või sagedased üksteisele järgnevad krambihood. See on patsiendile ohtlik seisund, sest korduvate krampide järel võib kujuneda tagasipöördumatu ajukahjustus ning haigus võib lõppeda surmaga. Vaatamata rohketele uutele andmetele ajukoe ainevahetuse kohta on epileptilise staatuse (SE) patofüsioloogia lõplikult selgitamata.

Artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade SE ravi nüüdisaegsetest seisukohtadest ja analüüsida aastatel 1997–2004 neurointensiivravi osakonnas ravitud SE-haigete ravitaktikat.

Ülevaade probleemist

Epileptilise staatuse all mõistetakse tänapäeval olukorda, kui haigel esinevad generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood kestusega üle 5 minuti või kui esinevad kaks või enam järjestikust krambihoogu, kuid hoogude järel ei taastu patsiendi teadvus hooelsele tasemele (1).

Mõiste *status epilepticus* võttis kasutusele prantsuse füsioloog Louis Calmeil 1824. aastal, epileptilist staatust on põhjalikult kirjeldanud Bourneville 1876. aastal (2).

Epileptiline staatus (SE) jaotatakse epileptiliste hoogude järgi: konvulsiivne SE (generaliseerunud või partsiaalne) ja mittekonvulsiivne SE (3). Mittekonvulsiivne SE esineb 20–25%-l kõigist SE juhtudest, neil haigetel ei ole kliiniliselt väljendunud krambi-

sündroomi (4). See epileptilise staatuse vorm on sageli raskesti diagnoositav, sest selle kliinilised avaldumisvormid on väga varieeruvad ning pole tüüpilised epileptilistele hoogudele (hoogudena esinevad teadvushäired, afasia, hallutsinatsioonid, patoloogiline silmade liikumine, erinevad vegetatiivsed sümptomid). SE diagnoos kinnitatakse EEG-uuringu alusel. Käesolevas artiklis on piiratud konvulsiivse SE käsitlemisega.

SE sagedus täiskasvanute hulgas on varieeruv: 10–41 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (2). Vanuses üle 60 aasta on suurem risk haigestuda SEsse (86 : 100 000) ja ka letaalsus suureneb kuni 38% (2, 5).

Patofüsioloogilised muutused ajus kujunevad krampe esile kutsuvast suurenenud neuronaaalsest aktiivsusest teatud ajupiirkondades. Selle tulemusel häirub ajus rakkude metabolism ja aju verevoolu autoregulatsioon ning suureneb intrakraniaalne rõhk, kaasneb aju hüpoperfusioon ja on võimalik isheemilise kahjustuse teke (6). Krampe kaasneb suurenenud lihastöö ning häirub kopsude ventilatsioon, mis omakorda süvendab ajukoe hüpoksiat. Samuti häirub hapnikuvarustus teistes elundisüsteemides. Kliiniliselt avaldub see tahhüпноena, tahhükardiana, vererõhu tõusuna, võivad kujuneda südamerütmihäired (6). Veres on täheldatav leukotsüütide arvu kasv, metaboolne atsidoos ja hüperglükeemia (6, 7). Ligi 90% hai-

Tabel 1. Füsioloogilised muutused SE ajal 1. faasis (kompensatsioon)

Muutused ajus	Süsteemsed metaboolsed muutused	Vegetatiivne NS
aju metabolism ↑ aju verevool	süvenev laktatsidoos hüperglükeemia	aktiivsuse tõus higistamine salivatsioon suurenenud bronhiaalsekretsioon oksendamine hüpertermia tahhükardia arütmia

getel kaasneb kehatemperatuuri tõus tingituna suurenenud motoorsest aktiivsusest. Ravimata SE korral võib 30 minuti kuni tunni vältel välja kujuneda taaspöörduv ajukahjustus (vt tabel 1, 2).

Epileptilise staatuse põhjused. Ligi 35%-l SE juhtudest on see epilepsia esmane avaldus. Diagnoositud ja ravimeid kasutavil epilepsiahaigetel on 34%-l juhtudest SE põhjuseks ebaadekvaatne ravi (2). SE võib kujuneda ka erineva ajupatoloogia korral (2, 6). Umbes 15–30% juhtudel on SE idiopaatiline, s.t ilma kindlaks tehtava põhjuseeta. Hüpoksia, mitmesugused süsteemsed metaboolsed häired, alkoholi liigtarvitamine või medikamentoosne intoksikatsioon on kirjanduse andmetel 10%-l juhtudest SE põhjuseks (2).

Epileptilise staatuse ravi peab algama viivitamatult. Prehospitaalselt on ravi eesmärk kupeerida krampid, tagada vabad hingamisteed ning stabiilne hemodünaamika. Statsionaaris tuleb lisaks sellele püüda selgitada ka SE vallandumise võimalikud põhjused. SE kupeerimiseks on sagedamini kasutatavad ravimid bensodiasepiinid, fentoiin ja fosfenütoiin.

Esmavaliku ravimiteks SE kupeerimisel on kiire toimega bensodiasepiinid. Raviga tuleb alustada kohe (juba prehospitaalses etapis).

Diasepaam manustatuna veenisiseselt annuses 0,15–0,25 mg/kg on tõhus krampide kiireks kupeerimiseks 75%-l juhtudest (5). Ravimit võib manustada ka rektaalselt lahusena (mitte ravimküünlana) doosis 0,4 mg/kg (5, 8).

Lorasepaam on pikema toimega (toime kestab 6–12 tundi) ja on diasepaamiga võrreldes krampide ravis tõhusam (16). Manustatuna intravenoosselt 0,1 mg/kg ja mitte kiiremini kui 2 mg/min ilmneb krambivastane toime 6–10 minuti jooksul (3). See on SE korral efektiivne 89%-l juhtudest.

Midasolaam annuses 0,05–0,4 mg/kg tunnis on samuti mõjus krampide kiireks kupeerimiseks. Ravimit võib manustada ka lihasesiseses süstina 10 mg või 0,3–0,5 mg/kg *per rectum* (8). Manustatuna intranasaalselt või sublingvaalselt (intradukaalselt) on preparaat sobiv kasutamiseks haiglaeelses etapis, eriti juhtudel kui näiteks ravimite veenisine manustamine ei ole võimalik.

Peale bensodiasepiinide on krampide raviks tõhus **fenütoiin** veenisiseselt doosis 20 mg/kg (manustatakse mitte kiiremini kui 50 mg/min). Ravimi toime kestab 18–24 tundi ja on efektiivne 80%-l SE juhtudest (8). Fenütoiini toimel võib eriti üle 40 aasta vanustel patsientidel kujuneda hüpoventilatsioon, hüpotoonia ning südame rütmihäired (9).

Tabel 2. Füsioloogilised muutused ESi ajal 2. faasis (dekompensatsioon)

Muutused ajus	Süsteemsed metaboolsed muutused	Vegetatiivne NS
häirub aju veresoonte autoregulatsioon aju verevool ↓ ajukoe hüpoksia suureneb intrakraniaalne rõhk kujuneb ajuturse	hüopoglükeemia hüponatreemia hüpo/hüperkaleemia atsidoos maksaneeru düsfunktsioon dissemineeritud intravasaalne koagulatsioon leukotsütoos ↑ (seerumis/liikvoris)	arütmia arteriaalne hüpotensioon kopsuturse

Fosfenütoin (veenisiselt) annuses 150 mg/min on samuti SE korral tõhus ja preparaati võib manustada ka lihasesisesi (2, 6).

Refraktaarse SE ravi. Kuni 55% SE juhtudest krambid ei kupeeru eeltoodud esmavaliku ravimite manustamisel (3). Kui ka kahe esmavaliku ravimi (disepaam + fenütoin) toimel krambid ei kupeeru, on tegemist ravile halvasti alluva **refraktaarse epileptilise staatusega**. Sel juhul on soovitatav lisaks manustada **midasolaami** boolusena 0,1–0,3 mg/kg või püsiva infusioonina 0,1–2,0 mg/kg tunnis (6, 10).

Propofool (1–15 mg/kg tunnis) toimib ning elimineerub kiiresti (6, 11). Siiski ei ole propofool kramptide kupeerimisel niisama tõhus kui barbituraadid (18). Kirjanduses on andmeid ka etomidaadi (boolusena 0,3 mg/kg või 20 mcg/kg/min infusioonina) tõhusa toime kohta refraktaarse SE korral (12).

Kui ravi midasolaami ja propofooliga ei ole piisavalt tõhus, tuleb manustada suures annuses **barbituraate**. Kasutades pentobarbitaali (10–15 mg/kg boolusena või 0,5–1 mg/kg tunnis püsiinfusioonina) või tiopentaalnaatriumi (75–125 mg boolusena või 1–5 mg/kg tunnis püsiinfusioonina), tuleb arvestada, et aine kumuleerub organismis, võib põhjustada arteriaalset hüpotooniat ning ärkamine „barbituraatkoost” on pikaäegne (3).

Teadadolevalt on barbituraatidel immunosupressiivne toime, nendega ravitud haigetel kujuneb sagedamini hospitaalinfektsioon. Kindlasti vajab propofool- või barbituraatnarkoosis haige kopsude kunstlikku ventilatsiooni ja eluliste näitajate püsivat jälgimist. Refraktaarse SE korral on samuti vajalik püsiv EEG-monitooring ning intensiivne krambivastane ravi peab jätkuma veel 12–24 tundi pärast viimast epileptilist hoogu või EEG normaliseerumist.

Paralleelselt eespool kirjeldatud ravivõtete ga alustatakse suukaudset ravi antikonvulsantidega või jätkatakse patsiendile varem soovitatud raviskeemi. Krambivastase ravi ordineerimisel on oluline pidevalt kontrollida preparaatide kontsentratsiooni veres, et vältida ravimite üledoseerimist.

Prognoosi mõjutavad SE põhjus, patsiendi vanus, seisund, kliiniline kulgu, hoogude kestus ja alluvus ravile (3). Mida pikemalt krambihoog kestab, seda raskem on tema kupeerimine anti-epileptiliste ravimitega ja seda suurem on neuronite kahjustus ajus. Adekvatse raviga 90% SE-patsientidest paraneb, 30% patsientidel võib SE lõppeda erinevate tüsistustega.

Tüsistustest on esikohal infektsioonid, aspiratsioonpneumoonia ja pikaajalise kopsude kunstliku ventilatsiooniga kaasnev pneumoonia (*ventilator associated pneumonia*). Võivad esineda ka arteriaalne hüpotensioon, süvaveenitromboos ja kopsuarteri embolia, ajuturse, elektrolüütide ja happelaelis-tasakaalu häired, hüpertermia ja rabdomüolüüs (5).

Suremus SE korral on kirjanduse andmeil 3–22% ja sõltub SE kestusest, haige vanusest ja haiguse etioloogiast (2, 3, 13).

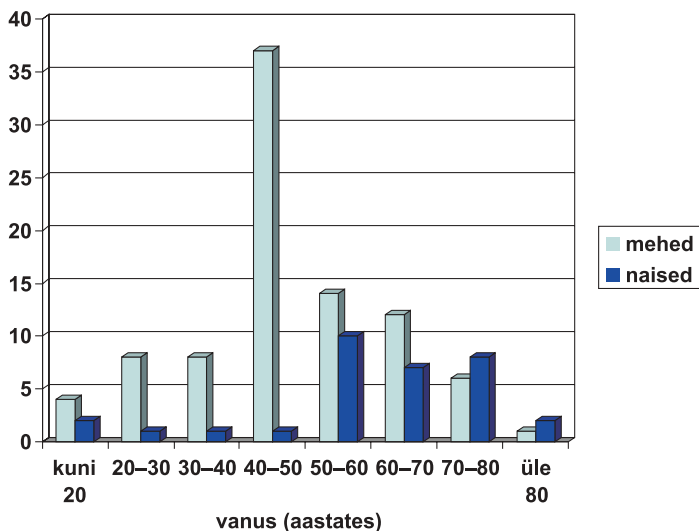
TÜ Kliinikumi neurointensiivravi osakonnas ravitud SE-haigete ravitaktika analüüs

Materjal ja meetod

Retrospektiivselt analüüsiti aastatel 1997–2004 neuroanestesioloogia osakonnas ravitud 122 konvulsivse epileptilise staatusega haige ravitaktikat. Nende hulgas oli 32 (26%) naist ja 90 (74%) meest vanuses 13–87 aastat (vt jn 1).

Hospitaliseerimisel olid 74 (60,6%) patsienti komatoossed, erineva raskusastmega teadvushäired (rahutus, desorienteeritus, amneesia, psühhoos) esinesid 44 (36%) patsiendil. Enne osakonda saabumist olid 109 patsienti intubeeritud ja üle viidud kopsude kunstlikule ventilatsioonile, 5 patsienti intubeeriti neurointensiivravi osakonnas (vt jn 2). Haiglaeelselt oli krambihoogude kupeerimiseks kõige sagedamini kasutatud veeni süstitavat disepaami või midasolaami (vt jn 3).

SE põhjuste selgitamiseks tehti osakonnas kõiki-dele haigetele kompuutertomograafiline uuring (KT). 39 patsiendil (30,3%) oli KT-leid normi piires, 83 patsiendil esines KT-uuringul patoloogiline leid. Akutne ajukahjustus diagnoositi 19 haigel (23%), neist 9-l oli äsja tekkinud ajuinfarkt ja 7-l ajutrauma. Varasema ajukahjustuse jääkleid, kõige



Joonis 1. Ravitud haigete sugu ja vanus.

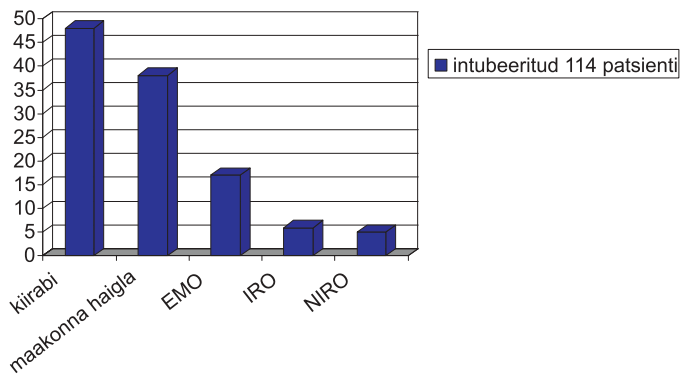
sagedamini ajutroofia, leiti 40 (33,6%) patsiendil. Lumbaalpunktsioon ja liikvori uuring tehti 66 (52,5%) patsiendile, neist kahel juhul diagnoositi viirusentsefaliit.

Epileptiline staatus on patoloogia, mida iseloomustab põhjuslike tegurite heterogeensus. Uuringute alusel diagnoositud SE põhjused on toodud tabelis 3.

Esimest korda elus esinesid krambid 44 (36%) patsiendil ja need avaldusid kohe epileptilise staatusena. Väärrib märkimist, et 70,5%-l juhtudest

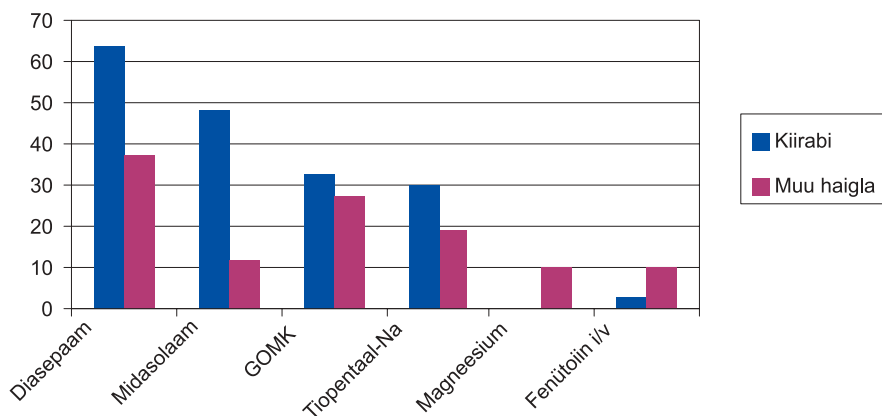
oli see seotud akuutse ajukahjustusega, kõige sagedamini ajuinfarkti korral ning nendel patsientidel esinesid sagedamini partsiaalsed krampid. Selles haigete rühmas oli enam naisi vanuses üle 50 aasta.

Varem oli diagnoositud epilepsia 12 (10%) patsiendil. Neist 5 juhul oli SE teke seostatav antikongulsantide ebaregulaarse tarvitamisega, 3 juhul antikongulsantide raviskeemi muutmisega ning 4 juhul ravirežiimi rikkumisega (alkoholi tarvitamine).



- EMO – TÜ Kliinikumi erakorralise meditsiini osakond
- IRO – TÜ Kliinikumi intensiivravi osakond
- NIRO – TÜ Kliinikumi neurointensiivravi osakond

Joonis 2. SE-haigete intubeerimine erinevates ravietappides.



Joonis 3. Haigla eel kasutatud ravimid krabihoogude kupeerimiseks.

Varasem diagnoositud sümptomaatiline epilepsia esines 56 haigel, kellel anamneesis oli ajutrauma, ajuinfarkt või meningiit. Neist 1/3 jälgis antikonsulsiivse ravi skeemi ebaregulaarselt ja nad tarvitasid tihti alkoholi. Meie materjalis oli alkoholist provotseeritud krampidega haigete osakaal suur: 73 haigel oli anamneesis alkoholi liigtarvitamine, alkohoolses joobes hospitaliseeriti 5 SE-patsienti. Vaatlusperioodi vältel (5 aastat) hospitaliseeriti 13 patsienti SE tõttu korduvalt (2 kuni 6 korral).

Neuroanestesioloogia osakonnas kasutati SE kupeerimiseks kõige sagedamini, s.o 105 patsiendil (86%) fenütoini veenisiseselt ja samal ajal suukaudselt timoniili (96 haigel) või fenütoini (24 haigel).

Kopsude kunstlikku ventilatsiooni (KKV) rakendati 114 haigel, neist 83%-l ühe ööpäeva vältel. Raske ägeda ajukahjustusega haiged vajasisid KKVd ka pikema aja jooksul (3–12 päeva).

Vaatamata ravile kordusid osakonnas 20%-l haigetest krabid. Selles haigete rühmas oli SE kõige sagedamini seostatav alkoholi liigtarbimisega anamneesis ja ajuinfarktiga, neil esinesid enamasti partsiaalsed hood. Refraktaarse SE raviks lisati eelkirjeldatud raviskeemile midasolaami, propofooli või barbituraati.

EEG-uuring teisel ravipäeval tehti 65%-le haigetest, neist normaalne leid registreeriti 28%-l uuritustest, 21%-l ilmnis epileptiline aktiivsus.

Pärast SE kupeerimist jätkas neuroloogiaosakonnas ravi 80 patsienti, 24 haiget suunati kliinikumi teistesse osakondadesse (kardioloogia-, psühhiaatria-, lasteosakond). Maakonnahaiglas jätkas ravi 11 patsienti. Suri 74-aastane ajuinfarktiga patsient, kellel surma põhjuseks oli peritoniidiga komplitseerunud kaksteistsõrmikuhaavandi perforatsioon.

Arutelu

Esitatud materjal põhineb aastatel 1997–2004 neurointensiivravi osakonda hospitaliseeritud 122 SE-haige haiguslugude retrospektiivsel analüüsil. Konsulsiivse SE diagnoosi püstitas ja ravi alustas kiirabi või maakonna haigla. Enne ravi alustamist haigetel esinenud epileptiliste hoogude kliinilise väljendusvormi ega hoogude kestuse kohta selle materjali põhjal järeldusi teha ei saa.

Enamikul haigetest alustati ravi kiire toimega bensodiasepiinidega ja 109 patsienti intubeeriti ning neil alustati kopsude kunstlikku ventilatsiooni, mis jätkus transpordi ajal. Retrospektiivselt võib

Tabel 3. SE põhjused uuritud haigetel

epilepsia anamneesis	12 (10%)
akuutne või varasem ajukahjustus	55 (45%)
mitmesugused ajuvälised põhjused	5 (4%)
metaboolne-toksiline tegur (alkohol)	40 (33%)
ebaselge põhjus	10 (8%)

hinnata, et haiglaeelses etapis alustati SE-haigete adekvaatset ravi.

Esimest korda elus esinesid krambid 36%-l hospitaliseeritud SE-haigetest. See ühtib täielikult kirjanduses toodud andmetega (2). Meie materjali alusel esines 23%-l SE-haigetest akuutne ajupatoloogia (äge ajuinfarkt 9 haigel ja ajutrauma 7 haigel). Hospitaliseeritud SE-haigetest oli peaaegu 46%-l varasem diagnoositud sümptomaatiline või provotseeritud epilepsia ja määratud vastav ravi. Kolmandik neist ei jälginud ravisoovitusi ja kasutas alkoholi, mis oli SE vallandumise põhjuseks. Ligi 60%-l meile hospitaliseeritud SE haigetest oli anamneesis alkoholi liigtarvitamine, mis kindlasti oli SE vallandumuse oluliseks riskiteguriks.

Tänapäeval on EEG-uuring epilepsia ja epileptilise staatusega haigete diagnoosimise ja ravi tõhususe jälgimisel laialt kasutusel. Meile hospitaliseeritud SE-haigetest vaid 65%-l teostati

EEG-uuring. Kindlasti tuleb neurointensiivravi osakonnas edasipidi EEG-uuringut rutiinselt kasutada kõigi SE-haigete jälgimisel.

Meie materjali analüüsi põhjal ei saa välja tuua SE-haigete ravi kaugtulemusi, sest haiged viidi pärast epileptiliste hoogude kupeerimist üle teistesse osakondadesse. Neurointensiivravi osakonnas viibimise ajal suri üks patsient. Kirjanduse andmeil on letaalsus SE korral üle 60aastaste patsientide seas kuni 38%.

Kokkuvõte

Status epilepticus on eluohtlik seisund, mis nõuab kiiret adekvaatset ravi alustamist juba haiglaeelses etapis. Oluline on, et kõikide erialade arstid, kes puutuvad kokku akuutselt haigestunud inimeste raviga, oleksid teadlikud tänapäevastest SE-haigete käsitluse põhimõtetest ja rakendaksid neid viivitamatult.

Kirjandus

1. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2.
2. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-56.
3. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004;126:582-91.
4. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.
5. Sirven JI, Waterhouse E. Management of status epilepticus. *Am Fam Physician* 2003;68:469-76.
6. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus *Critical Care* 2002;6:137-42.
7. Orringer CE, Eustace JC, Wuncsh CD, et al. Natural history of lactic acidosis after grand mal seizures. *N Engl J Med* 1977;297:796-9.
8. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:22-7.
9. Watson C. Status epilepticus. Clinical features, pathophysiology, and treatment. *West J Med* 1991; 155(6):626-31.
10. Parent JM. Treatment of refractory status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994;44:1837-40.
11. Pitt-Miller P, Elcock BJ, Maharaj M. The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesth Analg* 1994;78:1193-4.
12. Yeoman P, Hutchinson A, Byrne A, et al. Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 1989;15:225-59.
13. Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus: a retrospective study of 292 adult patients. *Epilepsia* 1994;35: 27-34.

Summary

Status epilepticus: An overview and analysis of the treatment protocol in the neurointensive care unit of Tartu University Hospital

Generalized status epilepticus is characterized either by continuous seizures lasting at least five minutes, or by two or more discrete seizures between which there is incomplete recovery of consciousness.

It is a critical clinical situation with an overall mortality rate of approximately 20% in adults. Acute processes that cause status epilepticus include metabolic disturbances (e.g. renal failure, sepsis), infections of the central nervous system, stroke, head trauma, drug toxicity and hypoxia. Chronic processes causing status epilepticus include preexisting epilepsy, seizures in the context of chronic alcohol abuse, remote processes after tumour removal, stroke and head trauma.

Status epilepticus lasting approximately 30 to 45 minutes can cause irreversible cerebral injury. Seizures should be terminated as soon as possible.

Treatment should be started with benzodiazepines (diazepam, lorazepam, midazolam). If this treatment is not effective phenytoine should be added. In cases of refractory status epilepticus continuous intravenous infusion with anaesthetic doses of midazolam, propofol or barbiturates are the most useful.

Proper assessment and control of the airway, ventilation, arterial blood pressure and metabolic acidosis should be carried out.

A retrospective analysis was performed of the treatment protocol of 122 patients with status epilepticus, admitted in 1997 - 2004 into the neurointensive care unit.

Results. 44 patients (36%) had the first seizures in lifetime, in 56 patients (46%) symptomatic epilepsy after previous brain damage (stroke, trauma, meningitis) was diagnosed, in 22 patients (18%) epilepsy had been diagnosed previously. In 73 patients (59%) status epilepticus was considered to be related to alcohol abuse.

In most cases prehospital treatment was started with benzodiazepines, 114 patients were intubated and artificial ventilation was introduced.

After seizures were terminated the patients were referred to other hospital departments. One patient with stroke died in the neurointensive care unit.

Conclusions. According to our material prehospital treatment of status epilepticus has been adequate. Alcohol abuse was considered the risk factor of status epilepticus in 59% of the patients.